

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
18 janvier 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/03672 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 9/16,  
9/50, 9/20

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01855

(22) Date de dépôt international: 30 juin 2000 (30.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/09047 8 juillet 1999 (08.07.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LAB-  
ORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Indus-  
trielle, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): NOURI,  
Noureddine [FR/FR]; 10, boulevard de la République,  
F-06400 Cannes (FR). ZUCCARELLI, Jean-Marc  
[FR/FR]; 126 chemin de la Parouquine, F-06600 Antibes  
(FR). CHAUVÉAU, Charles [FR/FR]; 2, ruelle des  
Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). BRUNA, Etienne  
[FR/FR]; 13, rue des Parigaudes, F-28300 Jouy (FR).

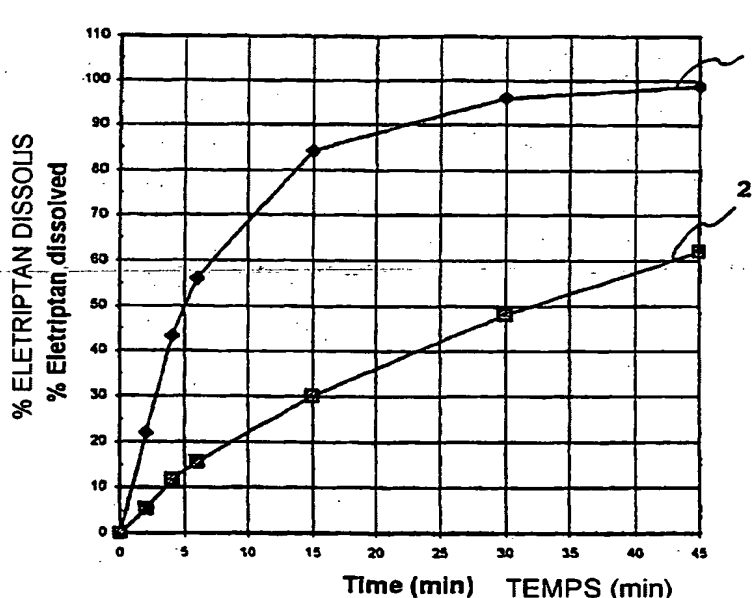
(74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Lau-  
rent & Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32,  
F-69131 Ecully Cedex (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MAKING GRANULES WITH MASKED TASTE AND INSTANT RELEASE OF THE ACTIVE PAR-  
TICLE

(54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION DE GRANULES ENROBES A GOUT MASQUE ET LIBERATION IMMEDIATE  
DU PRINCIPE ACTIF



(57) Abstract: The invention concerns a method for making coated granules with masked taste and instant release of the active principle which consists in: first, mixing the constituents of a powder comprising at least the active principle and a granular disintegrating agent; then, granulating the resulting powder, in the presence of a mixture of carriers comprising at least a binding agent capable of binding the particles together to obtain grains; coating the grains formed by spraying a suspension comprising at least a coating agent and a membrane disintegrating agent; finally drying the resulting coated granules.

[Suite sur la page suivante]

WO 01/03672 A1



LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé: Procédé de fabrication de granules enrobés à goût masqué, et libération immédiate du principe actif selon lequel: tout d'abord, on mélange à sec les constituants d'une poudre comprenant au moins le principe actif et un agent désintégrant granulaire; on granule ensuite la poudre obtenue, en présence d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent liant apte à lier les particules entre elles pour obtenir des grains; on enrobe alors les grains formés par pulvérisation d'une suspension comprenant au moins un agent d'enrobage et un agent désintégrant membranaire; enfin, on sèche les granules enrobés obtenus.

**PROCEDE DE FABRICATION DE GRANULES ENROBES A GOÛT MASQUE  
ET LIBERATION IMMEDIATE DU PRINCIPE ACTIF.**

L'invention concerne un procédé de fabrication de granules enrobés à goût masqué  
5 et libération immédiate de principe actif. Elle se rapporte également aux granules enrobés  
de principe actif susceptibles d'être obtenus par ce procédé ainsi qu'à toute forme  
galénique incorporant lesdits granules enrobés.

Dans la suite de la description et dans les revendications, l'expression « *libération*  
10 *immédiate de principe actif* » signifie que la cinétique de libération de la molécule active  
n'est pas substantiellement modifiée par la formulation et/ou par les paramètres du  
procédé de fabrication (voir notamment document de l'agence européenne du médicament  
« note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms » du  
22/04/1998). Dès lors, le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de  
15 ses propriétés intrinsèques.

Pour obtenir une libération immédiate du principe actif, on a proposé dans le  
document EP-A-0 237 506 un procédé complexe de fabrication d'un granule à  
désintégration rapide selon lequel on prépare tout d'abord une solution d'un principe actif  
20 dans un mélange d'eau et d'alcanol, auquel on ajoute ensuite un agent émulsionnant, le  
mélange obtenu étant homogénéisé énergiquement. La composition alors obtenue est  
pulvérisée sur un lit de poudre comprenant un support inerte constitué d'une cellulose  
microcristalline et un agent désintégrant. L'agglomérat résultant est enfin séché puis  
présenté sous forme plus ou moins sphérique. Ce procédé n'a pas pour objet principal  
25 l'obtention de granules de principe actif à goût masqué.

En effet, il est bien connu qu'un certain nombre de principes actifs ont un goût  
désagréable de sorte qu'il est indispensable de masquer le goût de ces principes actifs au  
moins pendant leur séjour dans la cavité buccale, afin d'améliorer le confort et d'optimiser  
30 l'observance du traitement par le patient.

Une des solutions proposées consiste à enrober les particules de principe actif par  
un polymère cellulosique. Toutefois, même si le goût du principe actif présent dans les  
granules est masqué de façon satisfaisante, la faible perméabilité et la faible solubilité de  
35 tous les pH du polymère cellulosique conduit à une libération lente du principe actif, peu  
adapté à une cinétique de libération immédiate.

Pour résoudre ce problème, le Demandeur a proposé dans la demande de brevet  
français FR 98.14033 non publiée à la date de dépôt de la présente demande, d'enrober

des particules d'ibuprofène par pulvérisation d'une solution à base d'éthylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose, comprenant en outre un agent favorisant la solubilisation de l'ibuprofène.

- 5 Une autre solution consiste à enrober la particule de principe actif avec un polymère du type acrylique. Parmi ces polymères, on distingue les polymères pH dépendant, c'est à dire les polymères dont la solubilité dépend du pH, des polymères pH indépendant, c'est-à-dire les polymères dont la solubilité est indépendante du pH.
- 10 Les polymères pH dépendant en fonction de leur domaine de solubilité, peuvent entraîner une libération différée du principe actif jusque dans la partie distale de l'intestin. En d'autres termes, un tel enrobage est incompatible avec une libération immédiate du principe actif.
- 15 Les polymères acryliques pH indépendant sont, par définition, insolubles, de sorte que même s'ils donnent toute satisfaction en termes de masquage de goût, sont là encore peu adaptés, selon leur propriétés de perméabilité, à une libération immédiate du principe actif.
- 20 La mise en œuvre de ce type de polymère est plus particulièrement décrite dans les documents US-A-4 726 966 et WO 98/47493.

Le document US-A-4 726 966 décrit un procédé de fabrication de microsphères d'ibuprofène par dissolution de particules d'ibuprofène dans un alcool aliphatique, puis  
25 recristallisation sous forme de microsphères à l'aide de différents solvants et résines acryliques. Ce procédé de fabrication, réalisé selon une technologie bien spécifique, permet d'obtenir un masquage du goût à priori satisfaisant.

De même le document WO 98/47493 décrit une composition pharmaceutique sous  
30 forme de granules enrobés d'un film polymérique du type acrylique, lequel, comme expressément indiqué, conduit à une libération retardée du principe actif.

De même, le document EP-A-0 255 725 décrit l'utilisation d'adjuvants de formulation (agents liants et désintégrants) dans la couche externe de granules à libération  
35 prolongée, présentés sous forme de comprimés. Dans ce cas, les adjuvants de formulation, dont la croscarmellose sodique réticulée et les dérivés de povidone, sont utilisés pour conférer une cohésion suffisante aux granules retards lors de la compression tout en assurant une désagregation rapide du comprimé.

Le document EP-A-0 525 389 décrit un procédé d'obtention de comprimés multiparticulaires à désagréation rapide, laquelle est conférée par l'utilisation de granules de principe actif enrobés avec notamment de la crospovidone. Ce composé est ici  
5 introduit dans le but de conférer une désagréation rapide au comprimé tout en maintenant une cohésion suffisante.

Or, pour ces deux documents, la désagréation rapide du comprimé ne signifie pas systématiquement libération immédiate de principe actif.

10

En d'autres termes, l'objectif de l'invention est de proposer un procédé de fabrication de granules enrobés, dont le goût du principe actif soit masqué, et dont la libération du principe actif soit immédiate, et ce, quelle que soit la nature du polymère d'enrobage.

15

Pour ce faire, l'invention propose un procédé de fabrication de granules enrobés à goût masqué, et libération immédiate du principe actif selon lequel :

- tout d'abord, on mélange à sec les constituants d'une poudre comprenant au moins le principe actif et un agent désintégrant granulaire ;
- 20 • on granule ensuite la poudre obtenue, en présence d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent liant apte à lier les particules entre elles pour obtenir des grains ;
- on enrobe alors les grains ainsi formés par pulvérisation d'une suspension comprenant au moins un agent d'enrobage et un agent désintégrant  
25 membranaire ;
- enfin, on sèche les granules enrobés obtenus.

Dans la suite de la description et dans les revendications, par l'expression « *agent désintégrant membranaire* », on désigne un excipient apte à augmenter la vitesse de  
30 désintégration de la couche d'enrobage des granules, obtenue à l'issue de l'étape d'enrobage.

De même, par l'expression « *agent désintégrant granulaire* », on désigne un excipient apte à accélérer la vitesse de séparation des particules de principe actif entre  
35 elles après dissolution de la couche d'enrobage du granule.

En tant qu'agent désintégrant externe (AGM) et agent désintégrant interne (AGG), on utilise des "superdésintégrants" encore désignés désintégrants de haute efficacité. Les superdésintégrants sont largement connus de l'homme du métier, et plus particulièrement

décrits dans la publication Journal of Pharmaceutical Sciences (Volume 85 n° 11 - Novembre 1996).

Dans le procédé de l'invention, les agents désintégrant granulaires et  
5 membranaires sont avantageusement choisis dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, la crospovidone et le carboxyméthylamidon.

Le procédé de l'invention permet de résoudre de façon surprenante et inattendue les deux problèmes aux solutions antinomiques qui sont ceux d'obtenir le masquage du  
10 goût du principe actif par enrobage, tout en ne retardant pas pour autant la solubilisation du principe actif et ce, en intégrant à la fois au niveau granulaire et au niveau membranaire, outre la présence respectivement d'un agent liant et d'un agent d'enrobage, celle d'agents désintégrant (granulaire et membranaire).

15 La distinction entre les étapes de granulation et d'enrobage proprement dites, est relativement théorique dans la mesure où même si l'agent liant mis en œuvre dans l'étape de granulation a pour fonction première de lier les particules de principe actif et l'AGG entre eux, il enrobe cependant déjà partiellement les grains formés.

20 De même, même si l'agent d'enrobage mis en œuvre dans l'étape d'enrobage proprement dite, a pour fonction essentielle de parfaire l'enrobage définitif de chacun des grains, il peut cependant lier arbitrairement d'autres grains enrobés par mécanisme d'agglomération granulaire.

25 Dans une première forme de réalisation du procédé de l'invention, l'agent liant et l'agent d'enrobage sont choisis dans le groupe comprenant les polymères cellulosiques et les polymères acryliques.

Néanmoins, même si l'agent liant et l'agent d'enrobage sont choisis dans le même  
30 groupe de composés, ils diffèrent cependant l'un de l'autre de par leur fonction comme évoqué précédemment.

Parmi les polymères cellulosiques, on choisira avantageusement l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose (HPC), la carboxyméthylcellulose (CMC) et  
35 l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), seuls ou en mélange.

Parmi les polymères acryliques, on choisira avantageusement le copolymère amonio-méthacrylate (Eudragit® RL ou RS), le polyacrylate (Eudragit® NE), le

copolymère acide méthacrylique (Eudragit® L ou S), Eudragit® étant une marque déposée par RÖHM.

Dans une forme avantageuse de réalisation, l'agent liant est de même nature que  
5 l'agent d'enrobage.

Pour accélérer d'avantage encore la libération du principe actif, la suspension d'enrobage comprend en outre un agent perméabilisant qui, de par ses propriétés de solubilité intrinsèques, provoque la perforation de l'enrobage membranaire, permettant  
10 ainsi de libérer le principe actif.

Parmi les agents perméabilisants utilisables, on distingue la povidone et ses dérivés, le polyéthylèneglycol, la silice, les polyols, et les polymères cellulosiques de faible viscosité.  
15

En tant que polymère cellulosique de faible viscosité, on utilise par exemple les polymères du type hypromellose dont la viscosité est égale à 6 centipoises.

Pour permettre d'obtenir une action similaire au niveau granulaire, c'est à dire  
20 favoriser la libération des particules de principe actif liées au niveau des grains formés à l'issue de l'étape de granulation, le mélange d'excipient mis en œuvre dans l'étape de granulation comprend en outre un agent perméabilisant du type de ceux décrits ci-avant.

Par ailleurs, pour optimiser le masquage du goût du principe actif, la suspension  
25 pulvérisée lors de l'étape d'enrobage comprend en outre un agent édulcorant.

De même, pour obtenir un masquage du goût du principe actif tout au long du processus de désintégration du granule enrobé, c'est à dire non seulement au niveau de la désagrégation progressive de la pellicule d'enrobage du granule, mais également au  
30 niveau de la séparation ultérieure des particules de principe actif, le mélange à sec de poudre initial peut comprendre également un agent édulcorant.

En tant qu'agent édulcorant, on peut utiliser l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, le monoamonium  
35 glycyrrhizinate, les sucres et dérivés, ainsi que les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

De plus, pour conférer à la suspension d'enrobage et au mélange à sec de poudre initial des propriétés antistatiques, ceux-ci comprennent un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant la silice précipitée ou colloïdale, et le talc.



Bien entendu, les étapes de granulation et d'enrobage peuvent être réalisées au sein d'appareils différents ou du même appareil et en présence, pour chaque étape, d'un mélange d'excipients de nature identique ou différente.

5

Dans une première forme de réalisation, le mélange à sec de poudre initial, les étapes de granulation, d'enrobage et de séchage sont effectuées en lit fluidisé.

Dans ce cas, le mélange de poudre initial est tout d'abord fluidisé, avant d'être  
10 granulé par pulvérisation sur ladite poudre du mélange d'excipient comprenant au moins l'agent liant, les grains obtenus étant ensuite enrobés par pulvérisation de la suspension d'enrobage, les granules enrobés formés étant enfin séchés dans le lit fluidisé.

Dans une forme de réalisation avantageuse, le mélange d'excipients mis en oeuvre  
15 lors de l'étape de granulation et la suspension d'enrobage mise en oeuvre lors de l'étape d'enrobage forment un seul mélange. Dans ce cas, l'étape de granulation se distinguera de l'étape de pulvérisation en faisant varier différents paramètres, tels que débit de pulvérisation du mélange et pression d'atomisation dudit mélange. Ainsi, une partie seulement du mélange d'excipients sera mise en oeuvre lors de l'étape de granulation  
20 tandis que l'autre partie sera mise en oeuvre lors de l'étape d'enrobage.

Ainsi, le débit de pulvérisation de la suspension d'enrobage est plus élevé lors de l'étape de granulation, que lors de l'étape d'enrobage, tandis que la pression d'atomisation de la suspension d'enrobage est moins élevée lors de l'étape de granulation que lors de  
25 l'étape d'enrobage.

En pratique, à l'échelle du laboratoire au sein d'un appareil à lit fluidisé par exemple du type GLATT GPCG1, lors de l'étape de granulation, le débit de pulvérisation de la suspension d'enrobage est compris entre 10 et 25 grammes/minute, et la pression  
30 d'atomisation est comprise entre 1 et 1,8 bars.

Lors de l'étape d'enrobage, le débit de pulvérisation de la suspension d'enrobage est compris entre 5 et 15 grammes/minute, tandis que la pression d'atomisation est comprise entre 1,5 et 2,5 bars.

35

Dans une forme de réalisation préférée, entre 10 et 20 % du mélange d'excipients est pulvérisé pendant l'étape de granulation, le complément à 100 % étant pulvérisé pendant l'étape d'enrobage.

En d'autres termes, et selon ce procédé avantageux, après avoir mélangé à sec le principe actif, l'agent désintégrant granulaire et avantageusement un agent édulcorant, on pulvérise sur le lit fluidisé une suspension d'excipients, comprenant l'agent désintégrant  
5 membranaire, l'agent d'enrobage, l'agent liant et l'agent perméabilisant en faisant varier le débit de pulvérisation et la pression d'atomisation de ladite suspension, de façon à obtenir tout d'abord une granulation puis ensuite un enrobage des grains formés.

Cependant dans une autre forme de réalisation, toujours au sein d'un même  
10 appareil, le premier mélange d'excipients est de nature différente du second, et ne contient notamment pas d'agent désintégrant membranaire.

Dans une autre forme de réalisation, l'étape de granulation et l'étape d'enrobage sont effectuées dans des appareils différents.

15

Ainsi, on pourra par exemple effectuer l'étape de granulation dans un granulateur à pales ou dans un granulateur à socs, tandis que l'étape d'enrobage pourra être effectuée en lit fluidisé. Bien entendu, de même que précédemment, le mélange d'excipients mis en œuvre lors de l'étape de granulation et lors de l'étape d'enrobage pourra être identique ou  
20 différent.

L'invention se rapporte également aux granules enrobés susceptibles d'être obtenus par le procédé précédemment décrit.

25 Dans une forme de réalisation avantageuse, les granules enrobés de l'invention comprennent en poids du granule enrobé :

- de 5 à 70 % d'un polymère d'enrobage,
- de 0,5 à 15 % d'un agent désintégrant granulaire,
- de 1 à 20 % d'un agent désintégrant membranaire,
- 30 – de 1 à 20 % d'un agent perméabilisant.

35

Pour une concentration de polymère d'enrobage inférieure à 5 %, l'enrobage n'est pas suffisant pour permettre un bon masquage du goût. Pour une concentration supérieure à 70 %, la libération du principe actif est ralentie.

De même, pour une quantité d'agents désintégrants granulaire et membranaire inférieure à 1 %, la libération n'est pas immédiate. De même pour une concentration supérieure à 20 %, le masquage du goût n'est pas suffisant.

Parallèlement, pour une concentration en agent perméabilisant inférieure à 1 %, la libération est ralentie, tandis que pour une concentration supérieure à 20 %, le masquage du goût est insuffisant.

5

Pour permettre d'optimiser le masquage du goût, les granules comprennent en outre entre 1 et 20 % d'agent édulcorant.

Bien entendu, le polymère d'enrobage, agents désintégrant, agent perméabilisant  
10 et agent édulcorant sont choisis parmi les composés précédemment décrits.

Dans une forme avantageuse de réalisation, les granules enrobés de l'invention comprennent en poids du granule enrobé :

15

- de 10 à 40 % d'éthyl cellulose,
- de 3 à 10 % de crospovidone,
- de 2 à 10 % de polyéthylène glycol,
- de 2 à 10 % d'aspartam

Bien entendu, les granules enrobés fabriqués selon la procédé de l'invention  
20 peuvent être mis en œuvre, en fonction du choix du polymère principal et des propriétés conférées à l'enrobage, au sein de toute formulation galénique adéquate.

Parmi ces formulations, on choisira avantageusement les comprimés du type comprimé multiparticulaire à délitement rapide tel que décrit par le demandeur dans le  
25 document FR-A-2 679 451, et obéissant à la monographie comprimé orodispersible de la Pharmacopée Européenne.

Cependant, les granules enrobés de l'invention peuvent être également mis en œuvre au sein de comprimés dits "Fast dispersible", c'est-à-dire au sein de comprimés à  
30 hydrodispersibilité rapide susceptible de se déliter en un temps très court inférieur à 1 minute, de préférence inférieur à 15 secondes, dans un volume d'eau minimum, qui dépendra de la masse du comprimé.

Enfin, les granules enrobés peuvent être mis en œuvre au sein de formulations  
35 galéniques classiques du type sachet, suspension, etc...

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des exemples de réalisation suivants à l'appui des figures annexées, dans lesquelles :

- 5 • la figure 1 est une représentation du profil de dissolution d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide d'életriptan fabriqué à partir de granules enrobés avec ou sans agent désintégrant granulaire et membranaire (AGG et AGM) ;
- la figure 2 est une représentation du profil de dissolution d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide d'ibuprofène fabriqué à partir de granules enrobés avec ou sans agent désintégrant (AGG et AGM) ;
- 10 • la figure 3 est une représentation du profil de dissolution d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide de prégabaline fabriqué à partir de granules enrobés avec ou sans agent désintégrant (AGG et AGM).

Les étapes de granulation et d'enrobage mises en œuvre dans chacun des trois  
15 exemples suivants sont réalisées en lit fluidisé au sein d'un même appareil commercialisé par la société GLATT sous la dénomination GLATT GPCG1.

Par ailleurs, et pour chacun des exemples suivants, des tests de masquage de goût ont été réalisés auprès d'un échantillon d'individus. Les résultats sont indiqués en fonction  
20 de l'échelle suivante :

- goût principe actif non détecté
- goût principe actif détecté léger
- goût principe actif présent
- goût principe actif limite acceptable
- 25 - goût principe actif inacceptable

30

**EXEMPLE 1 : Granule enrobé à base d'életriptan intégré dans un comprimé du type multiparticulaire à délitement rapide**

Comme déjà dit, les comprimés multiparticulaires à délitement rapide sont connus  
35 et plus particulièrement décrits dans le document du demandeur FR-A-2 679 451.

Pour la fabrication de ces comprimés, on procède tout d'abord à la préparation de granules enrobés de principe actif dont la composition est la suivante :

COMPOSITION GRANULE ENROBE		
principe actif	életriptan (sel)	98,5 mg équivalent à 80 g en principe actif de base)
AGG	croscarmellose sodique <sup>1</sup>	4,90mg
agent d'enrobage	ethylcellulose	20,40 mg
agent perméabilisant	polyoxyéthylène	
	glycol 6 000	4 mg
AGM	croscarmellose sodique	3,70 mg
agent d'écoulement		
/antistatique	silice précipitée	1,40 mg
agent édulcorant	aspartam	3,90 mg

1 : ACDISOL commercialisé par FMC.

5

Les granulés sont fabriqués selon le procédé suivant. On prépare tout d'abord une solution de granulation en solubilisant 48 g d'éthylcellulose dans 273 g d'alcool éthylique.

Puis, on prépare ensuite une suspension d'enrobage en mélangeant dans 1 900 g d'alcool éthylique, 97 g d'éthylcellulose, 28,5 g de polyoléthylène glycol 6000, 26 g de croscarmellose sodique, 10 g de silice précipitée et 27,5 g d'aspartam, jusqu'à obtenir une suspension homogène.

On fluidise ensuite le mélange de poudre constituée de 700 grammes d'életriptan et 35 grammes d'ACDISOL.

On débute ensuite la granulation par pulvérisation de la solution de granulation pendant environ 15 à 20 mm à un débit de pulvérisation de 25 grammes/minute et une pression d'atomisation de la suspension de 0,8 bars.

20

On procède ensuite à l'enrobage proprement dit en pulvérisant la suspension d'enrobage pendant environ 1 h 30 à un débit de pulvérisation d'environ 15 à 20 grammes/minute, et une pression d'atomisation de la suspension de 1,5 bars.

Les granules enrobés ainsi obtenus sont ensuite formulés en comprimés multiparticulaires à délitement rapide dont la composition est la suivante :

COMPOSITION COMPRIME		
granulés enrobés	életriptan (sel)	136,8 mg équivalent de 80 g en principe actif de base)
agent de compression	mannitol	575,20 mg
agent désintégrant de comprimé	croscarmellose sodique	24 mg
agent édulcorant	aspartam	30 mg
aromatisant	arôme menthe réglisse	10 mg
agent lubrifiant	stéarate de magnésium	8 mg

5

On fabrique les comprimés par tamisage de tous les excipients puis on homogénéise les granulés enrobés avec le mélange d'excipients dans un granulateur à socs. Les granules obtenus sont ensuite répartis et mis en forme sur une comprimeuse  
10 rotative. La dureté des comprimés obtenus est de 30 N environ.

#### **Résultat :**

- masquage de goût

Les tests gustatifs réalisés sur les comprimés sont satisfaisants : goût principe actif  
15 non détecté.

- profil de libération de l'életriptan

On réalise une cinétique de dissolution des comprimés d'életriptan fabriqués dans un appareil du type I, selon la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, en milieu acide HCL 0,1 N, avec un volume de dissolution de 900 ml. Le nombre de tours de pales par minute  
20 est égal à 100.

La figure 1 représente le profil de dissolution de comprimés d'életriptan avec agents désintégrants (AGG et AGM) (courbe 1) et sans agent désintégrant (courbe 2). Comme le montre cette figure, la présence d'agents désintégrants introduits non  
25 seulement au niveau de la granulation (AGG), mais également au niveau de l'étape

d'enrobage des granules (AGM) permet d'obtenir une libération immédiate du principe actif.

5 **EXEMPLE 2 : Granule enrobé à base d'ibuprofène intégré dans un comprimé du type multiparticulaire à délitement rapide**

On prépare des granules d'ibuprofène, dont la composition est la suivante :

COMPOSITION GRANULES		
principe actif	ibuprofène	200 mg
agent désintégrant granulaire (AGG)	croscarmellose sodique	16 mg
agent édulcorant	aspartame	27,5 mg
agent d'écoulement /antistatique	silice précipitée	12,20 mg
agent d'enrobage	éthylcellulose	35 mg
agent perméabilisant	hypromellose <sup>1</sup>	8 mg
agent désintégrant membranaire (AGM)	croscarmellose sodique	1,33 mg

10

1 : pharmacoat 606 commercialisé par Shinetsu

Dans cet exemple, le mélange d'excipient mis en oeuvre lors de l'étape de granulation et la suspension d'enrobage mise en oeuvre lors de l'étape d'enrobage forment  
15 un seul mélange.

Ledit mélange est une suspension obtenue en mélangeant dans l'alcool éthylique, l'éthylcellulose, l'agent désintégrant membranaire, 80 % de la silice précipitée, 30 % de l'aspartame, jusqu'à obtenir une suspension homogène.

20

On fluidise ensuite le mélange de poudre constitué de l'ibuprofène, de l'agent désintégrant granulaire, de 70 % de l'aspartame et de 20 % de la silice précipitée.

On débute ensuite la granulation par pulvérisation du mélange pendant environ 15 à 20 minutes à une pulvérisation de 25 grammes par minute et une pression d'atomisation de la suspension de 0,8 bars.

- 5 On procède ensuite à l'enrobage proprement dit en pulvérisant le reste du mélange pendant environ 1 h 30 à un débit de pulvérisation de 15 à 20 grammes par minute et une pression d'atomisation de la suspension de 1,5 bars.

15 15 % du mélange est pulvérisé pendant l'étape de granulation, le complément à 10 100 % étant pulvérisé pendant l'étape d'enrobage.

Les granules obtenus sont ensuite formulés en comprimés multiparticulaires à délitement rapide, dont la composition est la suivante :

15

COMPOSITION COMPRIMES		
granules enrobés		300 mg
agent diluant	mannitol	344 mg
agent désintégrant de comprimés	croscarmellose sodique	21 mg
agent d'écoulement	silice précipitée	7 mg
agent édulcorant	aspartam	20 mg
aromatisant	arôme menthe	4 mg
agent lubrifiant	stéarate de magnésium	4 mg

### Résultats :

- 20 - masquage du goût

Le masquage du goût est satisfaisant : goût principe actif non détecté.

- Profil de libération

La cinétique de dissolution est réalisée dans un appareil de type II selon la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition.

25

On a représenté sur la figure 2 le profil de dissolution de comprimés d'ibuprofène avec ou sans agent de désintégration (respectivement courbes 3 et 4).



**EXEMPLE 3 : Granule enrobé à base de prégabaline intégré dans un comprimé du type multiparticulaire à délitement rapide**

- 5 On prépare des granules de pregabaline, dont la composition est la suivante :

COMPOSITIONS GRANULES		
principe actif	pregabaline	150 mg
AGG	crospovidone <sup>1</sup>	6,43 mg
agent édulcorant	acesulfame de potassium <sup>2</sup>	7,5 mg
agent d'écoulement		
/antistatique	silice précipitée	4,28 mg
agent d'enrobage	éthylcellulose	39,64 mg
AGM	crospovidone	6,43 mg

1 : kollidon CL commercialisé par BASF

2 : Sunett commercialisé par Nutrinova

10

Le procédé de fabrication des granules enrobés est similaire à celui de l'exemple 2 à la différence près qu'on mélange à sec le PA, l'AGG, la moitié de la masse d'agent édulcorant et la moitié de la masse d'agent antistatique.

- 15 Les granulés obtenus sont ensuite formulés en comprimés multiparticulaires à délitement rapide dont la composition est la suivante :

COMPOSITION COMPRIME		
granulés enrobés		150 mg
agent de compression	mannitol	474 mg
agent désintégrant	crospovidone <sup>1</sup>	80 mg
agent édulcorant	aspartam	14 mg
agent aromatisant	arôme	8 mg
agent lubrifiant	stéarate de magnésium	8 mg

1 : Kollidon CL commercialisé par BASF

Les comprimés multiparticulaires sont fabriqués selon un procédé identique à l'exemple 1.

**Résultats :**

- 5 • masquage de goût

Les tests gustatifs réalisés sur les comprimés sont satisfaisants.

- profil de libération de la prégabaline.

La cinétique de dissolution est réalisée dans un appareil de type II selon la  
10 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition.

On réalise sur les comprimés obtenus une cinétique de dissolution dans un appareil du type II en milieu HCL 0,06 N, avec un volume de dissolution de 900 ml, avec une vitesse des pales de 50 tours par minute.

15

On a représenté sur la figure 3 le profil de dissolution de comprimés de prégabaline comprenant un agent désintégrant (courbe 5) et celui de comprimé de prégabaline sans agent désintégrant (courbe 6).

20 La courbe 5 montre que la prégabaline est libérée immédiatement.

Les avantages de l'invention ressortent bien de la description.

On notera en particulier la possibilité d'obtenir une formulation dont le goût du  
25 principe actif soit masqué, et ce sans pour autant retarder la libération du principe actif.

Par ailleurs, l'étape de granulation et d'enrobage caractéristique du procédé de l'invention peut être mise en œuvre au sein d'appareillages différents ou au sein d'un même appareillage et ce, avec au choix des mélanges d'excipients identiques ou  
30 différents.

En outre, les granules enrobés obtenus peuvent être incorporés dans toute forme galénique adéquate du type gélule, comprimé multiparticulaire, comprimé, sachet, etc...

**REVENDICATIONS**

- 1/ Procédé de fabrication de granules enrobés à goût masqué, et libération immédiate du principe actif selon lequel :
- 5       • tout d'abord, on mélange à sec les constituants d'une poudre comprenant au moins le principe actif et un agent désintégrant granulaire ;
  - on granule ensuite la poudre obtenue, en présence d'un mélange d'excipients comprenant au moins un agent liant apte à lier les particules entre elles pour obtenir des grains ;
  - 10       • on enrobe alors les grains formés par pulvérisation d'une suspension comprenant au moins un agent d'enrobage et un agent désintégrant membranaire ;
  - enfin, on sèche les granules enrobés obtenus.
- 15       2/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que les agents désintégrants granulaire et membranaire sont des désintégrants de haute efficacité choisis dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, la crospovidone et le carboxyméthylamidon.
- 20       3/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent liant et l'agent d'enrobage sont choisis dans le groupe comprenant les polymères cellulosiques et les polymères acryliques.
- 25       4/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polymère cellulósique est choisi dans le groupe comprenant l'éthycellulose, l'hydroxypropylcellulose (HPC), la carboxyméthylcellulose (CMC) et l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), seuls ou en mélange.
- 30       5/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polymère acrylique est choisi dans le groupe comprenant les polymères acryliques et les polymères méthacryliques, le copolymère amonio-méthacrylate, le polyacrylate, le copolymère acide méthacrylique.
- 35       6/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que la suspension comprend en outre un agent perméabilisant.
- 7/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange d'excipients mis en œuvre dans l'étape de granulation comprend en outre un agent perméabilisant.

8/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que l'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant la povidone et ses dérivés, le polyéthylèneglycol, la silice, les polyols, et les polymères  
5 cellulosiques de faible viscosité.

9/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que la suspension pulvérisée lors de l'étape d'enrobage comprend en outre un agent édulcorant.

10

10/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange à sec de poudre initial comprend en outre un agent édulcorant.

11/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon l'une des revendications 9 ou  
15 10, caractérisé en ce que l'agent édulcorant est choisi dans le groupe comprenant l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le saccharinate de sodium, la néohespéridine dihydrochalcone, le monoamonium glycyrrhizinate, les sucres et dérivés, ainsi que les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

20 12/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange à sec de poudre initial, la granulation, l'enrobage et le séchage sont réalisés en lit fluidisé.

25 13/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange d'excipients mis en oeuvre lors de l'étape de granulation et la suspension d'enrobage mise en oeuvre lors de l'étape d'enrobage forment un seul mélange.

30 14/ Procédé de fabrication de granules enrobés selon la revendication 13 caractérisé en ce que le débit de pulvérisation de la suspension d'enrobage est plus élevé lors de l'étape de granulation, que lors de l'étape d'enrobage, tandis que la pression d'atomisation de la suspension d'enrobage est moins élevée lors de l'étape de granulation que lors de l'étape d'enrobage.

35 15/ Procédé de fabrication selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'entre 10 et 20 % du mélange d'excipients est pulvérisé pendant l'étape de granulation, le complément étant pulvérisé pendant l'étape d'enrobage.

16/ Granule enrobé susceptible d'être obtenu par le procédé objet d'une des revendications 1 à 15.

5        17/ Granule enrobé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il comprend en poids du granule enrobé :

- de 5 à 70 % d'un polymère d'enrobage,
- de 0.5 à 15 % d'un agent désintégrant granulaire,
- de 1 à 20 % d'un agent désintégrant membranaire,
- 10        – de 1 à 20 % d'un agent perméabilisant.

18/ Granule enrobé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il comprend en outre de 1 à 20% en poids d'un agent édulcorant.

15        19/ Granule enrobé selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'il comprend en poids du granule enrobé :

- de 10 à 40 % d'éthyl cellulose,
- de 3 à 10 % de crospovidone,
- de 2 à 10 % de polyéthylène glycol
- 20        – de 2 à 10 % d'aspartam

20/ Comprimé multiparticulaire à délitement rapide comprenant les granules objet de l'une des revendications 16 à 19.

25        21/ Comprimé à hydrodispersibilité rapide comprenant les granules objet de l'une des revendications 16 à 19.

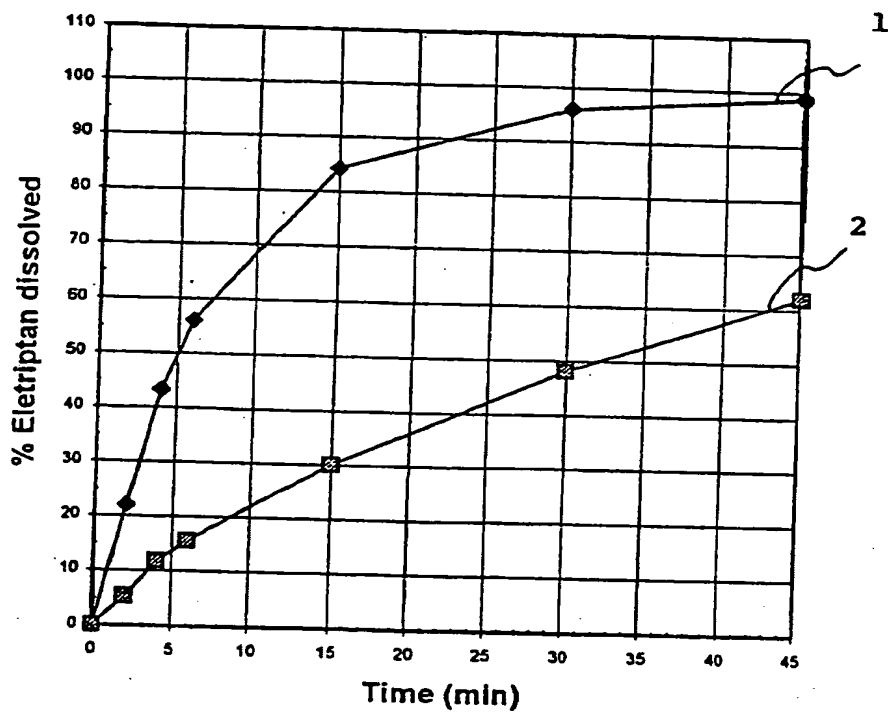


FIG. 1

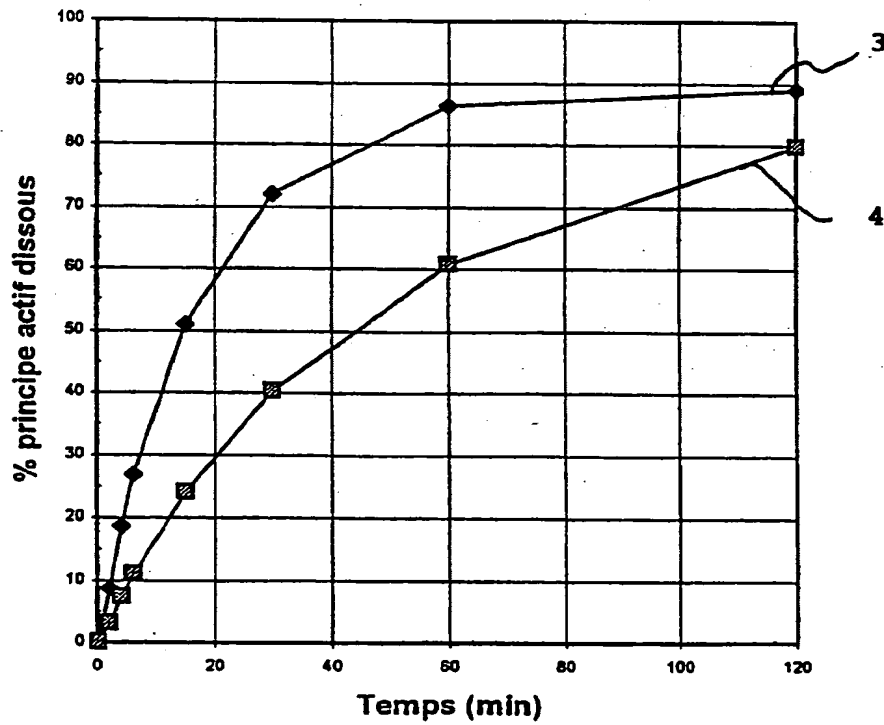


FIG. 2

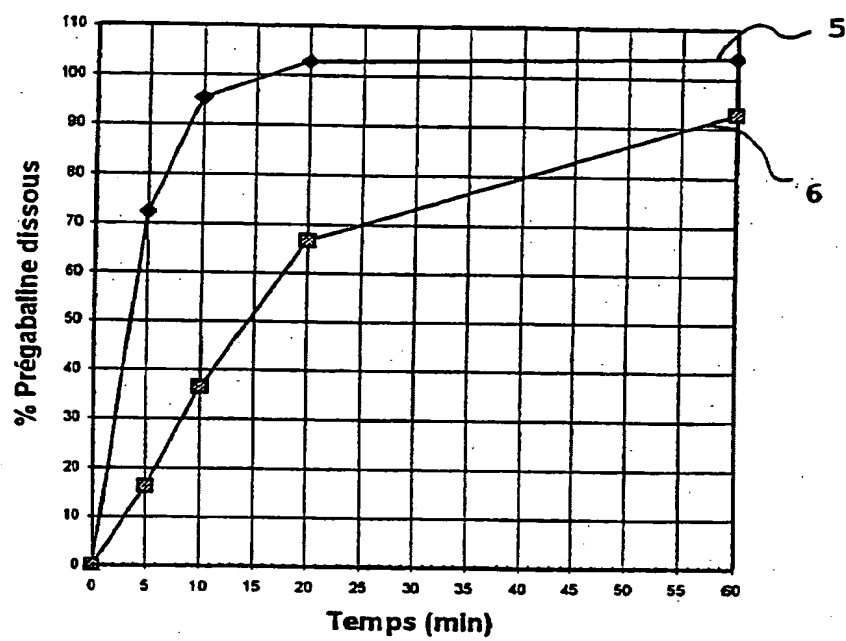


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/FR 00/01855

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 09958 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ; DAGGY BRUCE (US); METHA NARESH I (US); NA) 4 March 1999 (1999-03-04) page 3, line 16 - line 35	1-3, 16, 17, 20, 21
A	page 5, line 32 - page 6, line 14 page 7, line 25 - line 31 claims 1, 3-9, 24-28; examples 4, 5, 8-10	4-15, 18, 19
X	US 5 358 717 A (CHOWHAN ZAKAUDDIN T ET AL) 25 October 1994 (1994-10-25) claims; example 1 --- -/-	16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 November 2000

Date of mailing of the international search report

07/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Marttin, E



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No  
PCT/FR 00/01855

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 525 389 A (MERZ &amp; CO GMBH &amp; CO)  3 February 1993 (1993-02-03)  cited in the application  page 2, line 23 - line 37  page 2, line 53 - line 56; claims 1-3;  examples 1-3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 00/01855

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9909958	A	04-03-1999	AU 9114698 A	16-03-1999
			AU 9202298 A	16-03-1999
			BR 9811980 A	15-08-2000
			BR 9811987 A	05-09-2000
			EP 1014949 A	05-07-2000
			EP 1005329 A	07-06-2000
			WO 9909959 A	04-03-1999
			ZA 9807590 A	22-02-1999
			ZA 9807592 A	22-02-1999
<hr/>				
US 5358717	A	25-10-1994	US 5470580 A	28-11-1995
			AT 110267 T	15-09-1994
			AU 640725 B	02-09-1993
			AU 6837590 A	27-06-1991
			CA 2032956 A	23-06-1991
			DE 69011836 D	29-09-1994
			DE 69011836 T	09-03-1995
			EP 0436373 A	10-07-1991
			ES 2063296 T	01-01-1995
			FI 906372 A	23-06-1991
			HU 59594 A	29-06-1992
			JP 5320045 A	03-12-1993
			NO 905557 A	24-06-1991
			NZ 236631 A	26-03-1993
			PT 96229 A, B	30-09-1991
			ZA 9010353 A	26-08-1992
<hr/>				
EP 0525389	A	03-02-1993	DE 4122217 A	14-01-1993
			AT 138264 T	15-06-1996
			CA 2072933 A	05-01-1993
			DE 59206345 D	27-06-1996
			DK 525389 T	17-06-1996
			ES 2087349 T	16-07-1996
			GR 3020008 T	31-08-1996
			JP 5200099 A	10-08-1993
			US 5288501 A	22-02-1994
<hr/>				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No

PCT/FR 00/01855

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 09958 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ; DAGGY BRUCE (US); METHA NARESH I (US); NA) 4 mars 1999 (1999-03-04) page 3, ligne 16 - ligne 35	1-3, 16, 17, 20, 21
A	page 5, ligne 32 - page 6, ligne 14 page 7, ligne 25 - ligne 31 revendications 1, 3-9, 24-28; exemples 4, 5, 8-10	4-15, 18, 19
X	US 5 358 717 A (CHOWHAN ZAKAUDDIN T ET AL) 25 octobre 1994 (1994-10-25) revendications; exemple 1	16

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Marttin, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No

PCT/FR 00/01855

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 0 525 389 A (MERZ &amp; CO GMBH &amp; CO)  3 février 1993 (1993-02-03)  cité dans la demande  page 2, ligne 23 - ligne 37  page 2, ligne 53 - ligne 56;  revendications 1-3; exemples 1-3  -----</p>	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. internationale No

PCT/FR 00/01855

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9909958 A	04-03-1999	AU 9114698 A	16-03-1999
		AU 9202298 A	16-03-1999
		BR 9811980 A	15-08-2000
		BR 9811987 A	05-09-2000
		EP 1014949 A	05-07-2000
		EP 1005329 A	07-06-2000
		WO 9909959 A	04-03-1999
		ZA 9807590 A	22-02-1999
		ZA 9807592 A	22-02-1999
US 5358717 A	25-10-1994	US 5470580 A	28-11-1995
		AT 110267 T	15-09-1994
		AU 640725 B	02-09-1993
		AU 6837590 A	27-06-1991
		CA 2032956 A	23-06-1991
		DE 69011836 D	29-09-1994
		DE 69011836 T	09-03-1995
		EP 0436373 A	10-07-1991
		ES 2063296 T	01-01-1995
		FI 906372 A	23-06-1991
		HU 59594 A	29-06-1992
		JP 5320045 A	03-12-1993
		NO 905557 A	24-06-1991
		NZ 236631 A	26-03-1993
		PT 96229 A, B	30-09-1991
		ZA 9010353 A	26-08-1992
EP 0525389 A	03-02-1993	DE 4122217 A	14-01-1993
		AT 138264 T	15-06-1996
		CA 2072933 A	05-01-1993
		DE 59206345 D	27-06-1996
		DK 525389 T	17-06-1996
		ES 2087349 T	16-07-1996
		GR 3020008 T	31-08-1996
		JP 5200099 A	10-08-1993
		US 5288501 A	22-02-1994